



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**"VIGILANCIA DEL NEURODESARROLLO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS POR SARS-COV-2 Y COVID-19
GRAVE/CRÍTICO ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ"**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

Dra. Diana Gabriela Camarena Echániz

TUTOR ACADÉMICO

Dr. Sergio René Bonilla Pellegrini

TUTOR METODOLÓGICO

Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

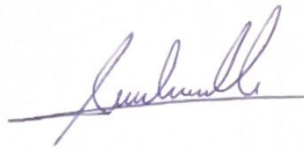
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

Dr. Sarbelio Moreno Espinoza
Director de enseñanza y director académico
Hospital Infantil de México

Director de Tesis



Dr. Sergio René Bonilla Pellegrini
Médico adscrito al servicio de infectología pediátrica
Hospital Infantil de México

Director Metodológico



Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez
Jefe de servicio de infectología pediátrica
Hospital infantil de México

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Gabriela y Alejandro por su amor infinito y su apoyo incondicional, son mis pilares en cada paso que doy, mi más grande orgullo y mi ejemplo a seguir.

A Guillermo, mi máxima inspiración, por compartir conmigo cada momento, por creer en mí y darme todo su apoyo y amor para lograr ser cada día mejor.

A mis maestros, por su tiempo e inagotable paciencia para lograr concluir este estudio, por su gran esfuerzo y dedicación en el área de la infectología pediátrica.

ÍNDICE

Introducción	1
Antecedentes	3
Marco Teórico	5
Planteamiento Del Problema	15
Pregunta De Investigación	16
Justificación	16
Hipótesis	18
Objetivos	19
Metodología	20
Consideraciones Éticas	22
Análisis Estadístico	22
Descripción De Variables	23
Resultados	29
Discusión	37
Conclusiones	40
Cronograma	41
Bibliografía	42
Limitaciones	46
Anexos	47

INTRODUCCIÓN

Actualmente, el mundo se encuentra luchando contra una pandemia producida por un coronavirus, el SARS-CoV-2 que causa la enfermedad conocida como COVID-19. El impacto que esta pandemia ha tenido en la humanidad, en la salud y en la economía mundial ha sido impresionante. La mayoría de las personas infectadas por el virus presentan cuadros respiratorios de leves a moderados y se recuperan sin tratamiento especial. Las personas mayores y las que padecen afecciones médicas subyacentes, como enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas o cáncer, tienen más probabilidades de presentar un cuadro grave. Además del síndrome de distres respiratorio (ARDS por sus siglas en inglés), se reportan en forma frecuente síntomas no respiratorios como anosmia, disgeusia, inflamación multisistémica, inflamación vascular y síntomas neurológicos.¹

Comparados con los adultos, el número de casos reportados en la población pediátrica es mucho menor, así como sus complicaciones. Sin embargo, al igual que en la población de adultos, además de los problemas respiratorios en los niños, se han reportado complicaciones gastrointestinales, del torrente circulatorio y el reciente Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (PIMS).²

Las complicaciones neurológicas en la población pediátrica se reconocen ahora más frecuentes que lo que se pensaba e involucran al sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso periférico o ambos por lo que deben ser evaluadas y vigiladas para evitar o detectar tempranamente cualquier alteración en el desarrollo neurológico de los pacientes. Se sabe que aquellos niños que desarrollan PIMS son los que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas.³ Afortunadamente, estos síntomas son leves, en la mayoría de los casos, e incluyen cefalea y anosmia. Sin embargo, en algunos casos, se pueden presentar problemas graves asociados con alteraciones relevantes de la neuroimagen, electroencefalografía, alteraciones en la conducción nerviosa y algunos hallazgos en la electromiografía.³

Desde principios del año 2020, el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) fue seleccionado para la atención de la población pediátrica con COVID-19 lo que requirió una reestructuración, contratación de personal, capacitación y la participación de todo el personal para cumplir con el reto que esto representaba.⁴ La infraestructura del hospital, la excelencia del personal médico, de enfermería y todo el personal de salud, así como el ser un hospital de referencia para la población pediátrica en la Ciudad de México y áreas circundantes, nos da la posibilidad de analizar todos los casos en los que los pacientes han tenido manifestaciones neurológicas post-COVID-19 desde que inició la pandemia. Esto resulta de suma importancia, considerando que el seguimiento del neurodesarrollo no se ha establecido en los pacientes pediátricos que han padecido COVID-19, y que la rápida recuperación de los pacientes puede enmascarar un déficit a largo plazo en algún área del desarrollo. Así, se plantea un estudio prospectivo de casos y controles, analítico y retrolectivo cuyo principal objetivo es identificar y analizar las manifestaciones neurológicas que hayan presentado los pacientes que cursaron con COVID-19 grave/crítico y detectar si presentan alguna alteración en su neurodesarrollo para poder iniciar una terapia oportuna.

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019 se identificaron en la ciudad de Wuhan, China una serie de casos de neumonía atípica, el agente etiológico hasta ese momento era desconocido.¹ Este nuevo agente fue denominado como 2019-nCoV (nuevo coronavirus de 2019) según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y posteriormente denominado como coronavirus-2- síndrome respiratorio agudo grave, mejor conocido como SARS-CoV-2 (por sus siglas en inglés) por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus. Desde la aparición de los primeros casos, la transmisión local y finalmente mundial fue alarmante. No fue hasta el 11 de enero de 2020 cuando se reportó la primera víctima mortal del SARS-CoV-2 por la enfermedad que causa denominada COVID-19 y para el 30 de enero del mismo año, la OMS declaró como emergencia de salud pública a la COVID-19. El Centro para la Ciencia de Sistemas e Ingeniería (CSSE por sus siglas en inglés) de la Universidad de Johns Hopkins en Estados Unidos, reporta para el 17 de octubre de 2021 un total de 240,649,812 casos de COVID-19 con 4,898,223 muertes a nivel mundial.⁵

Los pacientes pediátricos son particularmente vulnerables a padecer secuelas cognitivas a largo plazo como consecuencia de una infección a nivel del sistema nervioso central o daño neurológico secundario a una enfermedad sistémica ya que se encuentran en un momento crítico del neurodesarrollo y el daño puede ser inadvertido inmediatamente posterior a la infección y aparecer posteriormente cuando los pacientes deben cumplir con ciertos hitos del desarrollo.¹⁴

En una revisión de la literatura realizada por el Dr. Singer, et cols. se compararon reportes de casos de pacientes infectados por alguno de los siete coronavirus humanos (HCoV) y sus efectos en el sistema nervioso encontrando múltiples síntomas neurológicos asociados a estas infecciones. Se describen reportes de casos de pacientes con parálisis flácida aguda y algunos con el diagnóstico específico de Síndrome de Guillain-Barré posterior a cursar con una infección por un coronavirus. También se reportaron casos de desmielinización central secundaria a una encefalitis

aguda causada por coronavirus. Se observó que la presentación neurológica grave más común asociada a todos los tipos de coronavirus fueron las crisis convulsivas febriles seguida de la encefalitis viral.¹⁴

Por otro lado, en este mismo estudio, se observó que la infección por SARS-CoV-2 fue la única en la que se presentaron eventos cerebrovasculares secundarios así como microinfartos de los ganglios basales. Estas lesiones fueron aún más prevalentes en los pacientes que cursaron con PIMS en quienes también se observó alteraciones del estado de consciencia como desorientación y agresividad.¹⁴

Este estudio agrupó múltiples reportes de casos tanto de SARS-CoV-2 como de otros coronavirus y su impacto en el sistema nervioso de los pacientes en edad pediátrica, lo que nos indica que la presencia de estos virus nos deben hacer sospechar y descartar una probable alteración a nivel del sistema nervioso central y periférico.

Sin embargo no existen estudios que evalúen las secuelas a largo plazo en el neurodesarrollo de los pacientes pediátricos que sufrieron una infección por coronavirus y particularmente por SARS-CoV-2.¹⁴

MARCO TEÓRICO

La Enfermedad de COVID-19

En la mayoría de las personas sanas, las infecciones por el SARS-CoV-2 son asintomáticas, leves o moderadas, con recuperación después del periodo infeccioso, sin embargo, en algunos casos, esta se caracteriza por síntomas respiratorios, los cuales se pueden complicar con insuficiencia respiratoria. Tiene un periodo de incubación de 3 a 14 días desde la exposición y una duración de 1 a 2 semanas, dependiendo de las comorbilidades del paciente y del nivel de IgG que desarrollan.⁵ A pesar de que el virus infecta a las personas de cualquier edad, las que se encuentran en mayor riesgo de requerir cuidados intensivos y morir, son los adultos mayores y en particular, aquellos que tienen condiciones preexistentes de salud como enfermedad respiratoria, obesidad, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y diabetes; en el caso de los pacientes pediátricos el cáncer hematológico fue la comorbilidad más importante debido al tratamiento inmunosupresor de dicha enfermedad.^{5,6} Dentro del espectro de esta nueva enfermedad llamada COVID-19, se describe un síndrome multisistémico que afecta a la población pediátrica y se considera una respuesta inmune anormal secundaria a la infección primaria. Se han desarrollado criterios para su diagnóstico ya que involucra a muchos órganos y sistemas.^{2,10} En la enfermedad de COVID-19 entre los síntomas más frecuentes se encuentran fiebre, tos, fatiga, dolor de cuerpo y en casos más graves, neumonía y disnea. Entre los síntomas no-respiratorios, se incluye la anosmia, disgeusia, inflamación multisistémica, inflamación vascular, cefalea y otros síntomas neurológicos.^{11,13}

La situación epidemiológica en México

El 27 de febrero de 2020, en la Ciudad de México, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) “Ismael Cosío Villegas” detectó el primer caso de COVID-19 en México. Al mismo tiempo, el HIMFG fue seleccionado para la atención de la población pediátrica con COVID-19 lo que requirió una reestructuración, contratación

de personal, capacitación y la participación de todo el personal para cumplir con el reto que esto representaba.⁴ Para mediados de octubre de 2021, la Dirección General de Epidemiología en México reporta 3,757,056 casos total y 284,381 defunciones por Covid-19, siendo uno de los países con tasas de mortalidad de las más elevadas del mundo (222.86 por 100,000 habitantes), después de Estados Unidos y Brasil.⁶

Situación epidemiológica de COVID-19 en la población pediátrica en México

En el 29° Informe Epidemiológico de la Situación de COVID-19 en nuestro país, la Dirección de Información Epidemiológica reporta el 16 de agosto de 2021 que se observa un incremento de casos pediátricos desde la semana epidemiológica 20 y posteriormente una meseta para alcanzar su pico máximo hacia la semana 53, el incremento se mantiene hasta la tercera semana de 2021 para disminuir gradualmente acercándose a la cantidad de casos registrada para la semana 20 del año previo, cercana a los 4000 casos confirmado. Desde la semana 25 inicia un incremento acelerado hasta la semana 30, como puede observarse en la gráfica 1.⁷

El reporte también indica que el grupo más afectado es el de los niños entre los 12 a 17 años, posteriormente de 6 a 11 años y por último el de 0 a 5 años de edad. Aunque el grupo que más hospitalizaciones y defunciones ha registrado desde el inicio de la pandemia es el de 0 a 5 años y en segundo lugar el de 12 a 17 años como se indica en la gráfica 2. ⁷ La tasa de mortalidad para el grupo de 0 a 5 años es de poco menos de 0.12 por cada 100,000 habitantes y alcanzó su pico máximo en la semana 25 de 2020, disminuyendo a un tercio para mediados de octubre de 2021. Este mismo grupo de edad es en donde hasta el 60% de los pacientes requieren de intubación.⁷

Un estudio reciente realizado por González-García N et cols. analiza la incidencia y mortalidad por edades y las comorbilidades en la Ciudad de México, se encuentra que la mortalidad por el virus SARS-CoV-2 varía considerablemente entre 7 y 155 muertes por millón por año en el grupo de menores de 20 años de edad. El riesgo relativo atribuible a la presencia de comorbilidades es el más alto entre los niños y los

adolescentes y representan entre el 80-98% de la mortalidad específica por edad.⁸ En los niños menores de 10 años de edad las condiciones de comorbilidad asociadas con el aumento en la mortalidad estuvieron codificadas como “otras comorbilidades” en aquellos pacientes entre los 11 y 20 años de edad, la diabetes, obesidad, inmunosupresión y enfermedad renal crónica, fueron los factores más significativamente asociados con la mortalidad.⁸

SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus de 60 a 140 nm de diámetro, que posee una envoltura y una nucleocápside helicoidal formada por ácido ribonucleico (RNA, por sus siglas en inglés). Dos tercios de su material genético codifica para 16 proteínas no estructurales, la mayoría de ellas necesarias para el proceso de replicación y otras con funciones aún desconocidas; y del tercio restante se sintetiza RNA subgenómico que codifica proteínas estructurales (de envoltura [E], membrana [M], nucleocápside [N] y espícula o “spike” [S]) y proteínas accesorias entre cuyas funciones destaca la evasión de la respuesta inmune innata del huésped. (Figura 1) ^{9,14}

La proteína S es de fusión tipo I, altamente glicosilada, con tres heterodímeros S1 /S2 . Estas subunidades funcionales son generadas por la escisión que realiza una proteasa de tipo furina, ya sea la catépsina B o L (CatB/L) o la proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2). En S1 se encuentra el dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés) y es la parte más variable del genoma viral; mientras que S2 es una subunidad altamente conservada, que media la fusión con la membrana celular y hace posible su ingreso a la célula. Debido a que realiza una función indispensable, la proteína S es el blanco principal de los anticuerpos neutralizantes. ^{9,14}

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2 (ECA2) convierte la angiotensina I (Ang I) en angiotensina II (Ang II) y a su vez, ECA2 convierte Ang II en angiotensina 1-7 (Ang 1-7), que es un péptido anti-inflamatorio. La Ang II al unirse a su receptor, el receptor de angiotensina II tipo 1a (AT1R), produce vasoconstricción y retención de

sodio, pero también puede causar edema, inflamación y fibrosis pulmonar. La ECA2 es una proteína de membrana que se encuentra presente de manera abundante en las células alveolares del sistema respiratorio, especialmente en los neumocitos tipo II, y en humanos también se encuentra en el intestino delgado, endotelio, corazón, riñones, plexos coroides entre otros tejidos. El SARS-CoV-2 utiliza esta enzima como receptor para poder infectar a las células que la expresan en la superficie. Una vez que la proteína S del virus se une a ECA2, ambas se internalizan, causando una disminución de la expresión de ECA2.^{1,9}

Fisiopatología del daño cerebral por COVID-19

Existe evidencia de la capacidad neuroinvasiva del SARS-CoV-2 que se refiere a las posibles vías de entrada del virus al sistema nervioso central ya sea a través de los nervios craneales, principalmente por el bulbo olfatorio, por vía hematógica en la presencia de viremia con posterior paso a través de la barrera hemato-encefálica o hacia el líquido cerebro-espinal.¹⁸

En la fisiopatología de la lesión neurológica se observó, en un estudio realizado en el Centro Médico Irving de la Universidad de Columbia junto con el Hospital Presbiteriano de Nueva York, que todos los pacientes sufrieron cierto grado de daño por hipoxia, el cual producía señales neuronales que promueven la activación de la microglia favoreciendo la fagocitosis. Se encontró también una carga viral escasa en el tejido cerebral, aún así, se logró identificar en la mayoría de los pacientes.^{13, 15}

Se han propuesto dos mecanismos de daño neurológico por SARS-CoV-2, el primero es que al entrar a la vía aérea inferior, en el parénquima pulmonar atraviese la membrana alveolar hacia el torrente sanguíneo y cause una viremia, esto puede llevar a una disrupción de la barrera hemato-encefálica que se produce por el estado proinflamatorio ocasionado por la viremia que permite la invasión celular directa del SARS-CoV-2 al unirse la proteína spike al receptor transmembrana y la fusión de la membrana viral con la membrana celular por la activación de la proteína spike por las

proteasas celulares. Así se une al receptor de ECA-2 que se encuentra en el epitelio de los plexos coroideos. (Figura 2)^{1, 13}

El segundo es por el paso trans sináptico del virus por medio de los pares craneales, principalmente por el bulbo olfatorio, al entrar a la vía aérea que es muy vascularizada se propaga por los vasos sanguíneos y linfáticos y puede incluso unirse al bulbo olfatorio por donde tendrá entrada directa al SNC.^{1, 13}

El SARS-CoV-2 entra al cuerpo principalmente como gotas durante la inhalación y se infiltra en las cavidades nasal y bucal para tener acceso a la mucosa nasal y al tracto respiratorio, lo que puede explicar la disgeusia y la anosmia. Posteriormente, el virus infecta el epitelio que cubre la tráquea, bronquios, bronquiolos y alvéolos.^{1, 13}

Manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos por COVID-19

Se ha visto que en los pacientes en edad pediátrica, la infección por COVID-19 causa, generalmente, una enfermedad con síntomas leves o incluso cursan asintomáticos. Sin embargo, se ha descrito la aparición de manifestaciones sistémicas causadas por un estado de hiper-inflamación que se ha referido como Kawasaki-like, el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (PIMS).¹⁰

Los niños con enfermedades crónicas severas y aquellos que desarrollan el PIMS, son los que presentan la incidencia más elevada de complicaciones neurológicas por la infección de COVID-19 llegando a ser en hasta un 55% de los casos.² Entre las más comúnmente observadas se incluyen eventos cerebrovasculares, encefalopatía, crisis convulsivas y síndrome de Guillain-Barré y los síntomas prevalentes son cefalea, anosmia, ageusia y crisis convulsivas. En una revisión sistemática de 3700 pacientes pediátricos con COVID-19, se reportó que hasta el 17% de los pacientes presentaban síntomas neurológicos como cefalea, fatiga, mialgias y 1% de la muestra de pacientes se presentó con encefalopatía, convulsiones y signos meníngeos.¹¹ En otra revisión sistemática y meta análisis de múltiples plataformas se encontró que los síntomas

neurológicos más comunes fueron cefalea, mareo y alteración del estado de consciencia.¹³ La aparición de síntomas neurológicos por COVID-19 se ha asociado a un involucro sistémico que puede incluir falla orgánica múltiple, un estado proinflamatorio y de hipercoagulabilidad.^{11,12}

Recientemente un grupo de investigadores italianos, L. Siracusa y cols, realizaron una revisión sistemática de la literatura sobre las complicaciones neurológicas en pacientes pediátricos infectados con SARS-CoV-2. De 44 estudios que cumplieron con los criterios de búsqueda, los autores reportan como síntomas más frecuentes de condiciones neurológicas asociadas con el virus: la cefalea, irritabilidad, mareos y convulsiones. Asimismo, hallazgos anormales de neuroimagen: como EVC isquémico, hemorragia cerebral, hipertensión intracraneal benigna, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, y dos casos de encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM por sus siglas en inglés). También observaron que los estudios neurológicos, particularmente los exámenes radiológicos, no se realizaron en todos los pacientes, particularmente en los que presentaron síntomas leves. Las observaciones clínicas realizadas sugieren que el virus puede ser responsable de múltiples manifestaciones neurológicas, las cuales pueden dividirse en 3 escenarios diferentes, relacionados con el mecanismo patológico que se presuma:

- 1) Involucro neurológico durante la COVID-19
- 2) Involucro neurológico que surge después de la recuperación de la COVID-19
- 3) Involucro neurológico durante el PIMS.

La primera condición podría presentarse por la invasión directa del sistema nervioso central por el virus a través de la diseminación hematológica o por diseminación retrógrada neuronal. En el primer caso, el virus puede pasar al torrente circulatorio y de ahí, entra al cerebro infectando las células endoteliales de la barrera hemato-encefálica o las células epiteliales de la barrera hemato-encefálica en los plexos coroides, a través de la unión entre la proteína S y el receptor ECA-2. También se ha demostrado que algunos coronavirus pueden infectar leucocitos que se diseminan hacia otros tejidos y cruzan la barrera hemato-encefálica para acceder al SNC (el llamado mecanismo del

caballo de Troya). En el segundo caso, el virus puede llegar al SNC a través de la infección de las neuronas olfatorias, utilizando el transporte retrógrado axonal. Este mecanismo patológico podría explicar la forma en la que el SARS-CoV-2 puede inducir encefalitis y vasculitis ocasionando accidentes cerebrovasculares. La detección del virus en muestras de LCR utilizando RT-PCR es un signo importante de su neurotropismo.^{12,15}

La segunda condición pudiera relacionarse a un mecanismo mediado inmunológicamente de post-infección: El SARS-CoV-2 puede inducir una respuesta autoinmune después de un periodo de latencia seguido de la enfermedad infecciosa, correlacionada con la hipótesis del “mimetismo molecular” entre los microorganismos y los antígenos propios. Por ejemplo, en el caso del síndrome de Guillain-Barré, caracterizado por una parálisis ascendente que ocurre después de la resolución de los síntomas de COVID-19 y que es causado por una reacción cruzada contra los componentes gangliósidos de los nervios periféricos.^{5,12}

La tercera condición, y la más observada en la revisión realizada, se puede explicar a través de un mecanismo indirecto causado por el virus: la tormenta de citocinas, caracterizada por niveles elevados de TNF- α , las interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-12 y el interferón gama (INF γ). La integridad de la barrera hemato-encefálica puede modificarse por el daño producido por las citocinas sin que exista una invasión directa del virus al SNC. El estado de hiper-inflamación puede dar lugar a un estado de pro-coagulación: una vasculitis inicial que causa la disrupción de la integridad vascular, la exposición de la membrana basal trombogénica y finalmente, la activación de la cascada de la coagulación. Los niños con PIMS muestran alteración en los biomarcadores inflamatorios (procalcitonina, CPR, fibrinógeno, ferritina, dímero -D, IL-6) que sugiere un posible involucro del sistema inmune en la patogénesis del síndrome. De los estudios analizados en la revisión, muchos pacientes con PIMS reportaron algún grado de daño neuronal: cefalea, confusión, estado mental alterado, rigidez en la nuca o meningismo. Durante el curso del PIMS también se han reportado complicaciones como el pseudotumor cerebri, edema cerebral, convulsiones y lesiones

citotóxicas del cuerpo caloso quién es particularmente vulnerable al exceso de citocinas y a la liberación de glutamato de los astrocitos. En un estudio de cohorte realizado por García. S, et cols. se analizaron más de 1000 expedientes clínicos y se encontraron síntomas neurológicos en más del 75% de los pacientes pediátricos y también concuerdan en que la cefalea es el síntoma neurológico más común.¹⁹ A pesar de la gran variabilidad de las manifestaciones neurológicas, desde leves a severas, el pronóstico es favorable en la mayoría de los casos.^{5,7,12,13,14,19}

Neurodesarrollo

El neurodesarrollo es un proceso dinámico complejo que inicia en la vida intrauterina y continúa durante varios años posterior al nacimiento siendo el primer año crítico para este. Se han estudiado cuatro fases, la proliferación neuronal que inicia durante la gestación y lleva a la migración neuronal en donde estas se desplazan hasta su sitio final, esto ocurre en el segundo trimestre del embarazo. Posteriormente el proceso de organización y laminación consiste en la reproducción de nuevas neuronas y la conexión sináptica entre ellas. Finalmente la mielinización de los axones que tiene el fin de mejorar la transmisión de impulsos nerviosos, en cada etapa puede haber disrupciones tanto intrínsecos como extrínsecos que alteren este proceso y lleven a un retraso en el desarrollo.^{16,17}

La importancia de la detección oportuna de alteraciones en el neurodesarrollo se fundamenta en el pronóstico a futuro que tienen los pacientes que reciben una intervención temprana. Existen muchas herramientas diseñadas para valorar el neurodesarrollo en la edad pediátrica, la Academia Americana de Pediatría sugiere la aplicación de pruebas de tamizaje estandarizadas en cada población para detectar retrasos en el neurodesarrollo.¹⁶

Continúa habiendo un desconocimiento profundo de las secuelas a largo plazo en el neurodesarrollo asociado a la infección por SARS-CoV-2 por lo que podemos basarnos

en la evidencia de secuelas causadas por otras infecciones virales similares para anticipar el efecto de esta pandemia en el neurodesarrollo de la población pediátrica.¹⁴

En una búsqueda sistematizada de la literatura de los estudios de validación de las pruebas de tamizaje de neurodesarrollo global en niños menores de 5 años se muestra el análisis de 13 diferentes pruebas de tamizaje. (Tabla 1)¹⁶

Las pruebas de tamizaje deben tener una alta sensibilidad y especificidad así como ser de fácil aplicación para ser consideradas como adecuadas para identificar a pacientes con un posible riesgo o sospecha de alteración en el neurodesarrollo. Pueden ser tanto observacionales como mixtas al incluir una sección de cuestionario a los padres del paciente y el método de puntaje varía en la mayoría de las pruebas.¹⁶

En este estudio se encontró que las pruebas de Battelle Developmental Inventory Screening Test 2º Edición (BDI-2 ST) y PRUNAPE fueron las que tuvieron una mayor sensibilidad y especificidad en la validez de criterio por lo que son una herramienta confiable para la detección de alteraciones en el neurodesarrollo.¹⁶

Sin embargo, en la población mexicana no se encuentran estandarizadas estas pruebas, en un análisis realizado por Orcajo-Castelán et cols. se valoraron cinco pruebas de tamiz elaboradas en México para evaluar el neurodesarrollo en nuestra población y se concluyó que la prueba de Evaluación del Neurodesarrollo Infantil (EDI) al tener un sistema visual de calificación y al ser sencillo de aplicar a un amplio rango de edades es la más flexible y con menor riesgo de sesgo en sus resultados de validación. (Tabla 2)¹⁷

La evaluación de los hitos del desarrollo en los niños permite estimar si el desarrollo cerebral está ocurriendo adecuadamente por lo que es muy importante conocer los parámetros mínimos de evaluación del desarrollo para cada edad.²²

Para que una prueba de tamizaje sea de utilidad para predecir un posible desenlace

dentro del neurodesarrollo infantil debe considerar los dominios relevantes de desarrollo, la correlación psicométrica de la prueba y la flexibilidad con respecto a lo considerado funcional comparado con personas de la misma edad. La prueba de tamizaje de BDI-2 ST permite evaluar cada uno de los cinco dominios principales del desarrollo: adaptativo, personal-social, comunicación, motor y cognitivo. Consta de 100 reactivos, 20 de cada dominio con cada uno de los 10 niveles de edad que va desde los 0 meses hasta los 7 años 11 meses de edad. Los reactivos se basan en los hitos del desarrollo más importantes y en criterios psicométricos. La prueba toma aproximadamente de 10 a 15 minutos por lo que es un adecuado método de tamizaje para niños de 0 a 7 años 11 meses de edad.²³

Posterior a la edad escolar los pacientes aún en edad pediátrica continúan con un desarrollo adaptativo y relacionado con su entorno. Para valorar alguna alteración en el desarrollo de los adolescentes se usan diferentes pruebas que miden principalmente su nivel de adaptabilidad. La escala de madurez social de Vineland es un estándar de desarrollo normal que puede ser usado para valorar crecimiento y cambio. Evalúa la capacidad social, de autosuficiencia, actividades ocupacionales, comunicación, participación social y libertad para la supervisión. Es una medida de diferencias individuales que pueden significar una deficiencia mental o alguna alteración del comportamiento. Es una forma de valorar el desarrollo de las personas en diferentes etapas del crecimiento y entornos.²⁴

El fin de la monitorización de los pacientes posterior a su egreso hospitalario es poder anticipar y atenuar el impacto funcional y las secuelas neurológicas que puedan tener los pacientes posterior a la enfermedad para ayudarlos a reintegrarse a sus actividades de la vida diaria y maximizar los beneficios de una intervención terapéutica oportuna.¹⁴

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde el inicio de la pandemia hemos tenido un aumento de los pacientes con manifestaciones neurológicas por SARS-CoV-2 o aquellos que presentan COVID-19 grave/crítico ameritando tratamiento con ventilación mecánica, sedoanalgesia, soporte aminérgico, etc. El seguimiento del neurodesarrollo no se ha establecido en pacientes que han padecido COVID-19, ya que la rápida recuperación de los pacientes puede enmascarar un déficit a largo plazo en algún área del desarrollo. Los defectos sutiles del neurodesarrollo pueden ser no significativos durante un largo tiempo hasta que los niños alcanzan cierta edad en la cual se debe ver una habilidad particular desarrollada. Es por esto que es primordial un seguimiento neurológico para evaluar el desarrollo de los pacientes y poder anticipar o mitigar algún daño que se haya producido como consecuencia de la infección en el neurodesarrollo de los pacientes pediátricos.¹⁴

El antecedente de las manifestaciones neurológicas producidas por infecciones causadas por otros coronavirus ya conocidos nos lleva a considerar la importancia de dar un seguimiento neurológico a los pacientes que han sufrido síntomas neurológicos por la infección de COVID-19 y se debe sospechar de esta infección en todos los pacientes pediátricos que debuten con síntomas neurológicos.

En conclusión, para lograr resultados funcionales óptimos y una mejor calidad de vida, los niños que experimentan enfermedades neurológicas graves debido a COVID-19, incluidos todos aquellos que requieren cuidados intensivos, deben recibir un seguimiento longitudinal del neurodesarrollo para detectar déficits evidentes y sutiles y abordar oportunamente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe alguna alteración en el neurodesarrollo en pacientes que hayan presentado manifestaciones neurológicas por SARS-CoV-2 o que hayan padecido de COVID-19 grave/crítico atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

Desde el inicio de la pandemia hasta la actualidad, el Hospital Infantil de México Federico Gómez ha atendido a más de 400 pacientes hospitalizados de los cuales un porcentaje importante han requerido estancia en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica por COVID-19 grave/crítico ameritando medidas como intubación orotraqueal, soporte aminérgico, sedoanalgesia, etc. Mientras que otro subgrupo importante han presentado manifestaciones neurológicas como; encefalitis, encefalopatía, crisis convulsivas, estatus epiléptico, Síndrome de Guillain-Barré, entre otras.

En ambos casos, los pacientes pediátricos se encuentran en un grupo muy vulnerable a padecer secuelas cognitivas o del comportamiento a largo plazo, como consecuencia de una lesión durante etapas críticas de su neurodesarrollo.

Estas secuelas pueden variar desde déficits motores leves hasta alteraciones cognitivas graves como consecuencia de haber padecido enfermedades sistémicas graves que afecten al sistema nervioso central como pudiera ser el caso de los pacientes con COVID-19 grave/crítico, resultando en alteraciones importantes en su neurodesarrollo.

Las alteraciones más sutiles en el neurodesarrollo pudieran en un principio no ser aparentes inmediatamente posteriores a la infección aguda por SARS-CoV-2. Pero pudieran presentarse o ser notorias en etapas posteriores cuando el niño o niña se espera que alcance una habilidad en particular. Existe evidencia de síntomas

neurrológicos en pacientes pediátricos con HCoV sin embargo, no se cuenta con información sobre secuelas en el neurodesarrollo ya que es poco común el involucro neurrológico en la mayoría de las infecciones por HCoVs a diferencia del SARS-CoV-2, que desde su inicio se ha presentado con múltiples manifestaciones neurrológicas por lo que podemos sospechar de una afección mayor al SNC en pacientes pediátricos con este virus.²⁰

En cualquier caso, alteraciones sutiles en el neurodesarrollo pueden tener un impacto perjudicial importante a futuro en la calidad de vida del paciente, logros académicos y deportivos, salud mental e interacciones sociales. Por lo que para obtener una adecuada calidad de vida y un neurodesarrollo óptimo, los niños que hayan padecido durante esta pandemia una afección neurrológica grave secundaria a SARS-CoV-2, incluyendo los que hayan estado en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, deben de recibir un seguimiento longitudinal para detectar déficits sutiles e iniciar terapia oportuna. Debido a que el HIMFG es centro de referencia para pacientes pediátricos con COVID-19, el servicio de neurología implementó un seguimiento posterior para los pacientes que sufrieron esta enfermedad en donde se apliquen escalas de evaluación del neurodesarrollo para detectar alteraciones oportunamente.

HIPÓTESIS

- Hipótesis alterna: Los pacientes con COVID-19 leve/moderado con manifestaciones neurológicas y con COVID-19 grave/crítico tienen alteraciones en el neurodesarrollo posteriormente.
- Hipótesis nula: Los pacientes con COVID-19 leve/moderado con manifestaciones neurológicas y con COVID-19 grave/crítico no tienen alteraciones en el neurodesarrollo posteriormente.

OBJETIVOS

General:

- Identificar si los pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 con manifestaciones neurológicas o que hayan presentado COVID-19 grave/crítico tienen alguna alteración en el neurodesarrollo para inicio de terapia oportuna.

Específico:

- Medir la frecuencia y características de las alteraciones en el neurodesarrollo en los diferentes subgrupos de pacientes; COVID-19 leve/moderado con manifestaciones neurológicas y COVID-19 grave/crítico.
- Identificar factores de riesgo para presentar alguna alteración en el neurodesarrollo de los pacientes; gravedad de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19 moderado con manifestaciones neurológicas vs COVID-19 grave/crítico), ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, requerimiento de apoyo aminérgico, uso de ventilación mecánica invasiva.
- Describir las características clínicas y epidemiológicas de los sujetos elegibles para el estudio, independientemente de su aceptación de la evaluación del neurodesarrollo

METODOLOGÍA

Tipo de diseño: transversal analítico y retrolectivo.

Población de estudio:

- Pacientes pediátricos hospitalizados en el HIMFG con infección confirmada por SARS-CoV-2 que hayan tenido COVID-19 leve/moderado con manifestaciones neurológicas o COVID-19 grave/crítico.

Criterios de selección:

- Criterios de inclusión:

- Lactantes de 1 mes a 18 años de edad al ingreso al HIMFG.
- Infección confirmada por SARS-CoV-2 por medio de PCR-TR, prueba rápida de antígenos o serología.
- Antecedente de haber sido hospitalizado en el HIMFG por COVID-19 del 16 de abril del 2020 hasta el 30 de septiembre del 2021.
- Pacientes con COVID-19 leve/moderado con manifestaciones neurológicas, pacientes con COVID-19 grave/crítico.

- Criterios de exclusión:

- Expediente incompleto.
- Que el paciente haya sido transferido a otra Institución.
- Que el paciente haya fallecido durante el estudio.
- Pacientes con COVID-19 leve o asintomáticos quienes hayan estado hospitalizados por otra causa y no hayan presentado síntomas neurológicos.

Desarrollo del proyecto:

A todo los pacientes con COVID-19 se les contactó vía telefónica y se les invitó a una cita presencial o a una evaluación virtual para aplicar escalas del neurodesarrollo posterior a su egreso hospitalario por la enfermedad de COVID-19. A los pacientes que accedieron a la valoración virtual se les aplicó las siguientes escalas dependiendo de la edad del paciente al momento del contacto, las escalas fueron aplicadas por la tesista, el entrenamiento recibido para la aplicación de estas fue durante la rotación clínica en el servicio de Pediatría del Desarrollo.

Escalas:

- Se aplicó la prueba de tamiz de BD-2 ST a los pacientes de 0 a 7 años 11 meses de edad.
- Se aplicó la escala de madurez social de Vineland a los pacientes de 8 a 18 años de edad.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al Capítulo I de la Ley General de Salud en Materia de Investigación vigente (2015) Artículo 16 en la presente investigación se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, los datos de los sujetos sólo serán conocidos por los investigadores primarios.

De acuerdo al Artículo 17, se considera este estudio sin riesgo para el sujeto por requerir sólo los resultados de la atención habitual de los sujetos.

No se realizarán estudios específicos por parte de los investigadores, por lo que no se requiere de un financiamiento, ni se tiene la participación de investigadores.

Se declara que no existe conflicto de intereses entre los investigadores.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Las variables cuantitativas se expresaron dependiendo de su distribución.
 - Normal: en promedio y desviación estándar
 - No normal: en mediana y rangos intercuartílicos
- Las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes
- El análisis estadístico se realizó con el programa STATA versión 14.
- Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos recabados.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta el momento de la valoración	Tiempo transcurrido desde el nacimiento al ingreso	Cuantitativa	Años
Sexo	Variable biológica que divide a los seres humanos en mujer u hombre	Características fenotípicas en sujetos clasificando en femenino y masculino	Cualitativa nominal	Masculino o femenino
Diagnóstico de base	Acto de conocer la naturaleza de la enfermedad mediante observación de signos y síntomas	Enfermedad o patología diagnosticada	Cualitativa	Diagnóstico previo
COVID-19 Leve	Infección por virus de SARS-CoV-2 sin cumplir criterios para COVID-19 grave o crítico. Pacientes sintomáticos que se ajustan a la definición de caso de COVID-19 pero no presentan neumonía vírica ni hipoxia		Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1 = Sí
COVID-19 Moderado	Paciente con signos clínicos de neumonía, pero sin signos de neumonía grave SpO2 $\geq$ 90% con aire ambiente Diagnóstico de neumonía por imagen (radiografía, TAC o ecografía de tórax)		Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1 = Sí

COVID-19 Grave/Crítico	Grave: Requiere cumplir cualquiera de los siguientes: SatO2 al aire ambiente < 90% Datos de neumonía Dignos y síntomas de dificultad respiratoria grave (tiraje intercostal, quejido, cianosis central, inhabilidad para la alimentación, letárgica, convulsiones o alteración del estado de consciencia)		Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1 = Sí
	Crítico: Se define por los criterios de SDRA, sepsis, choque séptico u otras condiciones que requieran de manejo de soporte vital como ventilación mecánica invasiva y no invasiva o tratamiento vasopresor			
Ingreso a UTIP	Unidad de terapia intensiva pediátrica destinada a atender a todo paciente con enfermedad que ponga en peligro su vida y posibilidad de resolverse	Necesidad de cuidados intensivos en terapia médica	Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1 = Sí
Síntomas neurológicos				
Irritabilidad	Respuesta exagerada a estímulos en pacientes menores a 5 años de edad		Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1 = Sí

Cefalea	Sensación dolorosa localizada en bóveda craneal variable en cuanto a intensidad frecuencia y duración	Síntoma referido por el paciente durante el curso de la enfermedad y establecido en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1 = Sí
Crisis convulsivas	Es una descarga eléctrica anormal desordenada que sucede en el interior de la sustancia gris cortical cerebral e interrumpe transitoriamente la función encefálica normal	Presencia de una o más crisis convulsivas desde el inicio de la enfermedad por COVID-19	Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1 = Sí
Anosmia / Disgeusia	Pérdida total del olfato / alteración del gusto	Presencia de alguno de estos síntomas durante la enfermedad por COVID-19	Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1 = Sí

Alteración del estado de alerta	Trastorno en la capacidad para interactuar con el entorno y comprender la realidad, puede provocar pérdida de funciones motoras, alteración del nivel y contenido de la consciencia	Puntaje en Escala de Coma de Glasgow menor a 15 puntos	Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1 = Sí
Evento vascular cerebral	Déficit neurológico repentino de rápido desarrollo que persiste por más de 24 hr, relacionado con una lesión vascular aguda	Diagnóstico durante el curso de la enfermedad de COVID-19 sin otra etiología identificable	Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1 = Sí
Encefalitis	Estado mental alterado de >24 horas de duración Linfocitos en LCR > 5/mm ³ o presencia de lesión aguda compatible neuroimagen	Diagnóstico durante el curso de la enfermedad de COVID-19 sin otra etiología identificable	Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1 = Sí

Encefalopatía	Estado mental alterado de >24 horas de duración, asociado con convulsiones y/o signos neurológicos focales en ausencia de criterios para encefalitis	Alteración del estado mental durante el curso de la enfermedad de COVID-19, sin otra causa aparente	Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1 = Sí
Síndrome de Guillain-Barré	Polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda	Diagnóstico durante el curso de la enfermedad de COVID-19 sin otra etiología identificable	Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1 = Sí
Síndrome meníngeo	Signos meníngeos: rigidez de cabeza, dolor de cabeza, fiebre	Presencia de signos meníngeos en correlación a la enfermedad de COVID-19	Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1 = Sí

Alteraciones del sistema nervioso periférico	Neuropatía periférica, parálisis de pares craneales, debilidad, parestesias, o mialgias	Cualquier alteración del sistema nervioso periférico asociado a la enfermedad de COVID-19 sin otra etiología identificable	Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1 = Sí
Puntaje en evaluación del neurodesarrollo				
Battelle Development al Inventory Screening Test	Es una herramienta de evaluación basada en los hitos del desarrollo en la infancia	Resultado obtenido en el BDI-2 ST	Cuantitativa	# = edad estimada
Escala de madurez de Vineland	Es una medida estandarizada del comportamiento adaptativo	Puntaje obtenido en la escala de madurez de Vineland	Cuantitativa	# = edad estimada

Tabla 6. Descripción y características de las variables a estudiar

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio del 16 de abril de 2020 al 30 de septiembre de 2021, se identificaron inicialmente a 238 pacientes con diagnóstico de COVID-19, de ellos se excluyeron a 25 pacientes por los siguientes motivos:

- 2 por mayoría de edad
- 10 por expediente incompleto
- 6 por no contar con prueba positiva para COVID-19
- 7 por defunción

Después de aplicar los criterios de exclusión, quedaron 213 pacientes elegibles. Estos pacientes se dividieron en dos grupos según la gravedad de la enfermedad de COVID-19. El grupo de COVID-19 leve/moderado consistió en 118 pacientes, de los cuales se excluyeron 86 de ellos debido a la ausencia de síntomas neurológicos durante la enfermedad. Esto dejó un total de 36 pacientes en el grupo de COVID-19 leve/moderado, con 22 casos clasificados como COVID-19 leve y 14 casos como COVID-19 moderado.

Por otro lado, se identificaron 91 pacientes con COVID-19 grave/crítico, de los cuales 35 tenían información de contacto disponible. Se intentó contactar a estos pacientes para ofrecerles una valoración presencial o virtual del neurodesarrollo. Sin embargo, solo 10 de ellos aceptaron participar en el estudio y se les aplicó una escala correspondiente a su grupo de edad de manera virtual.

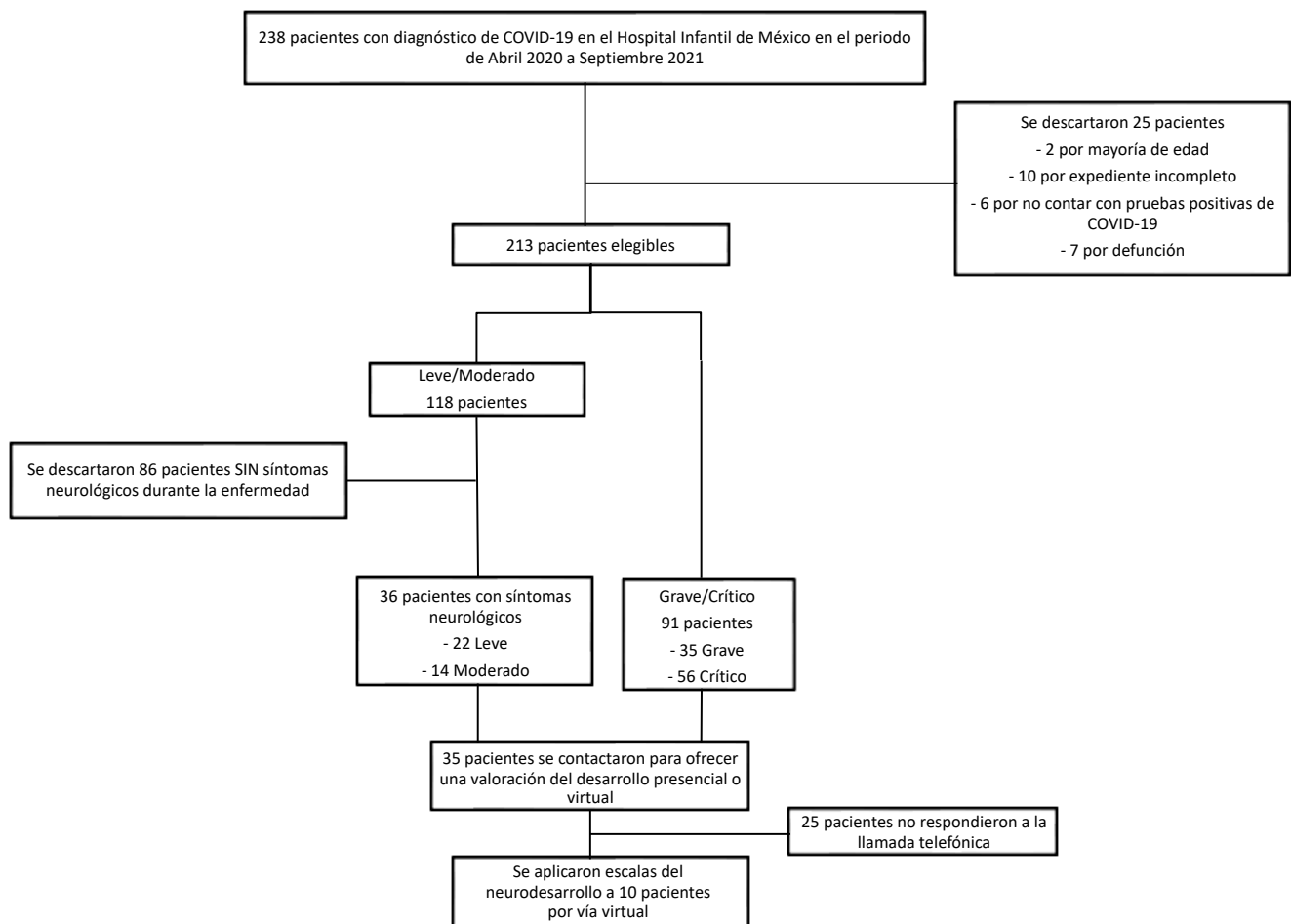


Figura 3. Selección de pacientes con COVID-19 leve/moderado con síntomas neurológicos y COVID-19 grave/crítico

De los expedientes clínicos, se obtuvieron variables demográficas como edad y sexo, así como características clínicas con énfasis en la presentación de síntomas neurológicos y de comorbilidades. Estas variables se separaron por categoría de gravedad de la enfermedad de COVID-19 de los pacientes. Los resultados se muestran en la tabla 7.

Características clínicas y demográficas por gravedad de los pacientes con COVID-19										
	LEVE (n=22)		MODERADO (n=14)		GRAVE (n=35)		CRÍTICO (n=56)		TOTAL (N=127)	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
EDAD AL DIAGNÓSTICO										
≤1 año	4	18	2	14	5	14	9	16	20	16
1-10 años	8	36	4	29	12	34	20	36	44	35
≥10 años	10	45	8	57	18	51	27	48	63	50
SEXO										
Masculino	13	59	5	36	15	43	30	54	63	49.6
Femenino	9	41	9	64	20	57	26	46	64	50.4
SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS										
Cefalea	11	50	6	43	1	3	14	25	32	25.2
Alteración del estado de alerta	12	55	7	50	4	11	14	25	37	29.1
Anosmia / Ageusia	3	14	4	29	-	-	3	5	10	7.9
Crisis convulsivas	6	27	3	21	2	6	3	5	14	11
*Otros	3	14	3	21	5	14	7	13	18	14
>1 síntoma	10	45	5	36	2	6	9	16	26	20
COMORBILIDADES										
Previo sano	8	36	5	36	13	37	32	57	58	45.7
Enfermedad neurológica	7	32	6	43	10	29	8	14	31	24.4
Enfermedad gastrointestinal	-	-	-	-	-	-	1	2	1	0.8
Enfermedad hemato-oncológica	6	27	1	7	8	23	7	13	22	17.3
Enfermedad cardíaca	1	5	1	7	3	9	4	7	9	7.1
Enfermedad endocrinológica	0	-	2	14	1	3	1	2	4	3.1
Enfermedad renal	3	14	1	7	2	6	5	9	11	8.7
Antecedente quirúrgico	-	-	1	7	1	3	4	7	6	4.7
Enfermedad pulmonar	-	-	-	-	2	6	2	4	4	3.1
>1 comorbilidad	2	9	3	21	5	14	6	11	16	13
UTIP	-	-	-	-	15	43	49	88	65	51.2
Uso de aminas	-	-	-	-	3	9	34	61	37	29.9
VMI por deterioro respiratorio	-	-	-	-	7	20	44	79	52	40.9
VMI por deterioro neurológico	-	-	-	-	3	9	7	13	11	8.7
TOTAL	22	17	14	11	35	28	56	44	127	100

Tabla 7. Características clínicas y demográficas de la población con COVID-19 del Hospital Infantil de México
 * Evento vascular cerebral, encefalitis, encefalopatía, síndromes meníngeos, alteraciones del sistema nervioso periférico.
 Abreviaturas: Unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP). Ventilación mecánica invasiva (VMI).

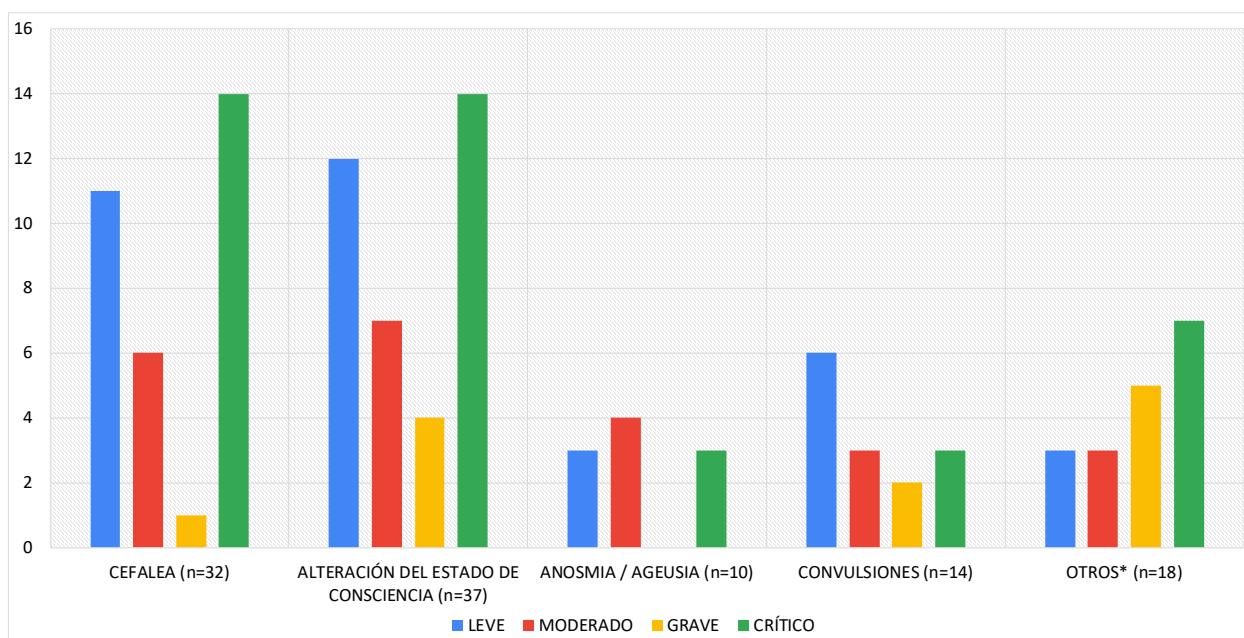
Se identificó en el grupo de COVID-19 leve/moderado una mayor prevalencia de pacientes del sexo femenino (64%) mientras que en el grupo de graves/críticos hubo un mayor porcentaje de pacientes del sexo masculino (54%), habiendo en el total de pacientes una ligera prevalencia del sexo femenino con 50.4% sobre el masculino.

Se encontró que el grupo de edad con más casos tanto de COVID-19 leve/moderado como de grave/crítico fue el de mayores a 10 años con el 50% de los casos totales incluidos en dicho grupo etario.

Se encontró que los pacientes estudiados tuvieron una gran variedad de sintomatología neurológica en todos los grupos siendo los principales cefalea, alteración del estado de alerta y crisis convulsivas, mientras que el grupo de COVID-19 grave/crítico presentó eventos neurológicos menos frecuentes pero graves incluidos en la fila de "Otros" como

encefalitis, encefalopatía, síndromes meníngeos, alteraciones del sistema nervioso periférico y un paciente se reportó con evento vascular cerebral (EVC). No tuvimos pacientes con Síndrome de Guillian-Barré secundario a COVID-19.

Se encontró que la mayoría de los pacientes hospitalizados por COVID-19 eran previos sanos seguidos de pacientes con un diagnóstico neurológico o hemato-oncológico de base. De los 65 pacientes que ingresaron a la UTIP el 29.9% requirió de manejo aminérgico, el 40.9% fue intubado por deterioro respiratorio y únicamente el 8.7% requirió manejo avanzado de la vía aérea por presentar deterioro neurológico.



Gráfica 3. Síntomas neurológicos en pacientes con COVID-19 por grupo de gravedad. (N=127)
 * Evento vascular cerebral, encefalitis, encefalopatía, signos meníngeos, alteraciones del sistema nervioso periférico

Como se observa en la gráfica 3, la presencia de síntomas neurológicos fue mayor en el grupo de pacientes con COVID-19 crítico siendo la cefalea y la alteración del estado de alerta los síntomas más frecuentes en general.

Dentro del grupo de COVID-19 grave/crítico se encontró que el 35% presentó al menos un síntoma neurológico y el 12% presentó más de un síntoma neurológico

concomitante. Del total de los pacientes, el 20% presentó múltiples síntomas neurológicos simultáneamente.

Características clínicas y demográficas de los pacientes con PIMS		
	<i>N = 36</i>	<i>%</i>
EDAD AL DIAGNÓSTICO		
≤1 año	4	11
1-10 años	14	39
≥10 años	18	50
SEXO		
Masculino	17	47.22
Femenino	19	52.78
GRAVEDAD		
Leve	2	5.56
Moderado	4	11.11
Grave	4	11.11
Crítico	26	72.22
SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS		
Cefalea	14	38.89
Alteración del estado de alerta	12	33.33
Anosmia / Ageusia	4	11.11
Crisis convulsivas	3	8.33
*Otros	5	14
>1 síntoma	9	25
COMORBILIDADES		
Previo sano	27	75
Enfermedad neurológica	4	11.11
Enfermedad hemato-oncológica	1	2.78
Enfermedad cardíaca	2	5.56
Enfermedad endocrinológica	1	2.78
Enfermedad renal	3	8.33
Antecedente quirúrgico	2	5.56
>1 comorbilidad	4	11.11
UTIP	26	72.22
Uso de aminos	19	52.78
VMI por deterioro respiratorio	19	52.78
VMI por deterioro neurológico	3	8.33
TOTAL	36	100

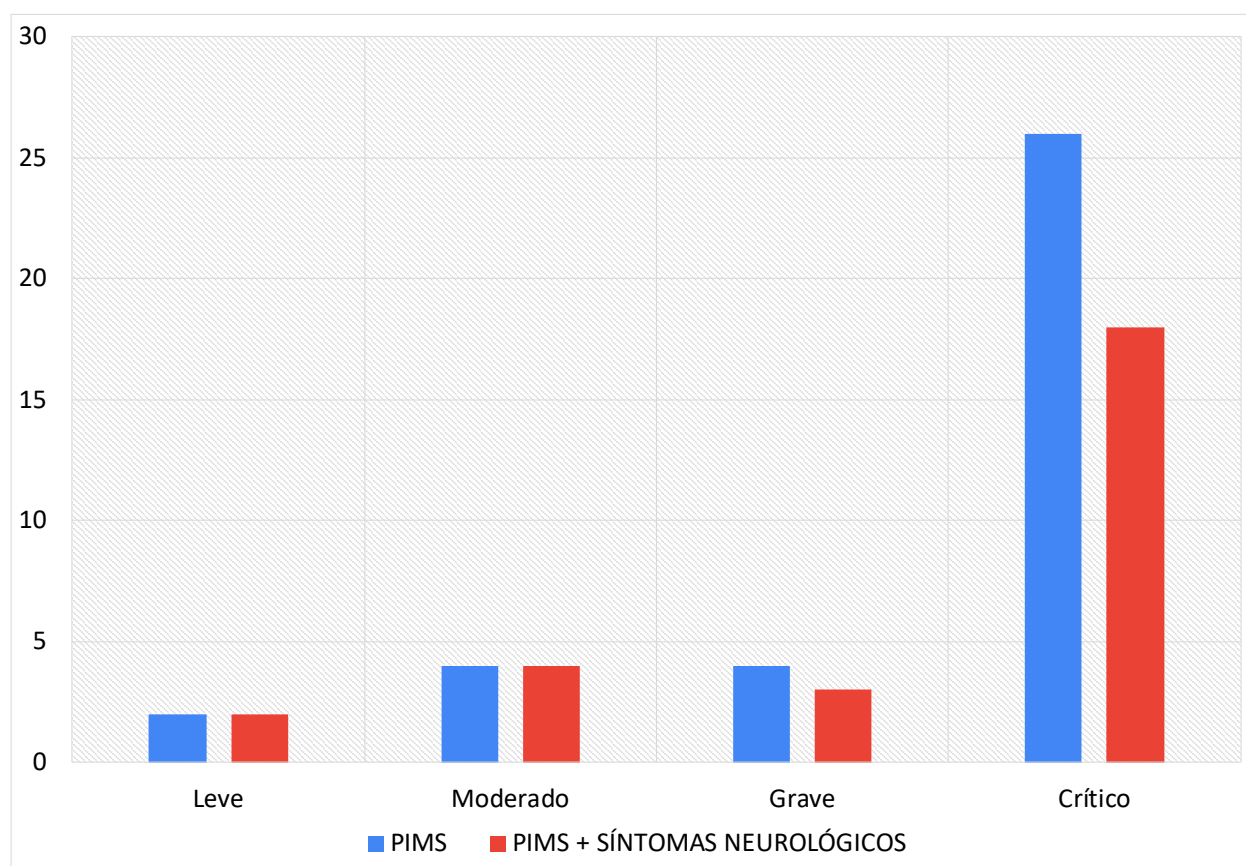
Tabla 8. Características clínicas de los pacientes con PIMS

* Evento vascular cerebral, encefalitis, encefalopatía, síndromes meníngeos, alteraciones del sistema nervioso periférico.

Abreviaturas: Unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP). Ventilación mecánica invasiva (VMI).

Un total de 36 pacientes, presentaron el diagnóstico de PIMS. Sus características clínicas y demográficas se describen en la tabla 8 y su distribución de acuerdo a la categoría de gravedad de la enfermedad de COVID-19 y la presencia de síntomas neurológicos se muestra en la gráfica 6.

De los pacientes con PIMS, el 52% fueron del sexo masculino y el 50% fueron mayores a 10 años de edad, seguidos por el grupo de edad entre 1 y 10 años y únicamente 4 pacientes (11%) menores a un año presentaron PIMS. También se observó que la mayoría de los pacientes con PIMS se encontraban en el grupo de COVID-19 grave/crítico ya que el 72% de los pacientes con PIMS ingresó a la UTIP; de estos, el 73% requirió de uso de aminas y el 84% requirió de ventilación mecánica invasiva. El PIMS se presentó en su mayoría en pacientes previos sanos y se obtuvo una prevalencia del 38.8% de síntomas neurológicos en los pacientes con PIMS.



Gráfica 4. Pacientes con PIMS por grupo de gravedad de COVID-19 y síntomas neurológicos (N=36)
 Abreviaturas: Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS)

En el total de los pacientes con ingreso a la UTIP se observó que el deterioro más frecuente fue el respiratorio secundario a neumonía por SARS COV-2 que ameritó manejo avanzada de la vía aérea. Por otra parte, en la población únicamente con diagnóstico de PIMS el uso de aminos y la ventilación mecánica invasiva por deterioro respiratorio se encontró en la misma proporción.

Características clínicas y demográficas de los pacientes con valoración del Neurodesarrollo	
	N = 10 (%)
EDAD AL DIAGNÓSTICO	
≤1 año	1 (10)
1-10 años	5 (50)
≥10 años	4 (40)
SEXO	
Masculino	7 (70)
Femenino	3 (30)
GRAVEDAD	
PIMS	8 (80)
COVID-19 Crítico	10 (100)
SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS	
Cefalea	6 (60)
Alteración del estado de alerta	2 (20)
Anosmia / Ageusia	1 (10)
Crisis convulsivas	-
*Otros	1 (10)
>1 síntoma	2 (20)
Sin síntomas neurológicos	2 (20)
COMORBILIDADES	
Previo sano	8 (80)
Enfermedad neurológica	1 (10)
Enfermedad hemato-oncológica	1 (10)
NEURODESARROLLO	
Pacientes con retraso del neurodesarrollo previo a enfermedad COVID-19	3 (30)
Retraso en el neurodesarrollo detectado <i>de novo</i> en las valoraciones	-
Prueba Batelle	4 (40)
Test Vineland	6 (60)
UTIP	10 (100)
Uso de aminos	8 (80)
VMI por deterioro respiratorio	8 (80)
VMI por deterioro neurológico	-
TOTAL	10 (100)

Tabla 9. Características clínicas de los pacientes en seguimiento
 Abreviaturas: Unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP). Ventilación mecánica invasiva (VMI). Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS).

Evaluación del neurodesarrollo en pacientes egresados que tuvieron COVID-19 leve/moderado con síntomas neurológicos o grave/crítico.							
SEXO	DIAGNÓSTICO	EDAD	EDAD POR PRUEBA	PUNTAJE BATELLE	PUNTAJE VINELAND	RETRASO DEL NEURODESARROLLO PREVIO A ENFERMEDAD DE COVID-19	RESULTADOS
M	Previo sano	16	17	-	93		Normal promedio
M	Previo sano	18	18.7	-	97		Normal promedio
M	Leucemia linfoblástica aguda	4	0.16	62	-	✓	Refer
F	Previo sana	10	9.3	-	75		Fronterizo
M	Previo sano + Pb retraso del lenguaje anartrico/afásico	7	0.28	98	-	✓	Refer
F	Previo sana	2	0.04	23	-	✓	Refer
M	Previo sano	6	6	175	-		Desempeño adecuado
M	Epilepsia	15	13.8	-	87		Normal inferior
M	Previo sano	15	16.5	-	92		Normal promedio
F	Previo sana	8	8	-	70		Fronterizo

Tabla 10. Resultados de las valoraciones del neurodesarrollo

Se realizaron un total de 10 entrevistas aplicando las evaluación del neurodesarrollo de acuerdo a la edad del paciente al momento de la entrevista. Se encontró que de los 10 pacientes en seguimiento 7 de ellos eran masculinos y 3 femeninos, el 100% tiene como antecedente haber tenido COVID-19 crítico con ingreso a la UTIP y el 80% tuvo diagnóstico de PIMS. Por otro lado se encontró que los 3 pacientes que ya contaban con un retraso del neurodesarrollo previo a padecer la enfermedad de COVID-19 fueron los únicos que obtuvieron un puntaje menor a su edad cronológica en las escalas aplicadas. De estos pacientes el 80% eran previos sanos, sin embargo, dos de los pacientes reportados a su ingreso como previos sanos se encontraban en abordaje por retraso del lenguaje y por riesgo de retraso en el desarrollo respectivamente por lo que no se consideró un evento post-COVID-19. Se realizaron 4 pruebas de Batelle y 6 de Vineland de acuerdo a la edad de los pacientes al momento del seguimiento.

DISCUSIÓN

La pandemia de COVID-19 que se encuentra en sus niveles más bajos desde que inició, continúa presentando a la comunidad médica con nuevas manifestaciones clínicas y retos sociales y económicos en todo el mundo. Afortunadamente, en la población pediátrica, las manifestaciones de la enfermedad son generalmente leves y la enfermedad afecta principalmente al aparato respiratorio aunque está claro que es una enfermedad multisistémica que presenta manifestaciones y secuelas que involucran diversas partes del organismo.

Las manifestaciones neurológicas en los casos severos de COVID-19 en la población pediátrica se describen con mayor frecuencia y la evidencia indica que estas manifestaciones pueden ser agudas, durante la presentación de la enfermedad y también a largo plazo. Este fenómeno se encuentra mejor estudiado en los adultos y el tema de las afectaciones al neurodesarrollo en la población infantil que cursó con la enfermedad es incipiente.

El presente estudio se centró en la evaluación de pacientes con diagnóstico de COVID-19 y su asociación con síntomas neurológicos, así como en el análisis de la gravedad de la enfermedad y su impacto en el neurodesarrollo. A partir de los resultados obtenidos, se pueden destacar varios hallazgos importantes.

En cuanto a la distribución por sexo, se observó una mayor prevalencia de casos en mujeres en el grupo de COVID-19 leve/moderado, mientras que en el grupo de grave/crítico hubo un predominio de hombres. Estos resultados podrían indicar posibles diferencias en la susceptibilidad a la infección por COVID-19 entre los sexos, así como en la presentación clínica y la gravedad de la enfermedad.

En relación con la edad, se encontró que el grupo de mayores de 10 años presentó la mayor cantidad de casos en ambos grupos de gravedad. Esto sugiere que los niños y adolescentes mayores pueden tener un mayor riesgo de desarrollar síntomas neurológicos y de presentar formas más graves de la enfermedad. Es importante

destacar que se requiere una investigación adicional para comprender mejor estas posibles asociaciones.

Encontramos a la mayoría de los casos en la categoría de enfermedad leve con síntomas neurológicos de cefalea, alteración del estado de consciencia y convulsiones como los principales y, además de las anteriores, encefalitis, EVCs, encefalopatía y síndromes meníngeos, en los casos más graves, coincidiendo con lo reportado por O'Loughlin y cols²⁵ en una revisión sistemática de las manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos con COVID-19. Asimismo, observamos un mayor número de manifestaciones neurológicas en los pacientes que cursaron con PIMS y que estuvieron en la categoría de crítico, coincidiendo con autores como Mihai CM y cols²⁶ que analizaron las manifestaciones neurológicas en niños con PIMS.

Con esto logramos identificar como posibles factores de riesgo para presentar las formas graves de COVID-19 y requerir de apoyo aminérgico o uso de ventilación mecánica invasiva la edad mayor a 10 años y el sexo masculino.

En cuanto al neurodesarrollo de los pacientes, se realizaron evaluaciones en un subgrupo de casos y se encontró que la mayoría de los pacientes eran de sexo masculino y habían experimentado formas graves de la enfermedad, incluido el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (PIMS). Sin embargo, no se encontró en este estudio una asociación entre el haber padecido de COVID-19 leve/moderado con síntomas neurológicos o COVID-19 grave/crítico con una prueba del neurodesarrollo con datos de riesgo o retraso del mismo. Únicamente los pacientes con antecedente de un retraso del neurodesarrollo presentaron puntajes bajos en las pruebas de tamizaje.

En múltiples estudios se ha propuesto que tanto la exposición al virus de COVID-19 como el haber crecido en la época de pandemia pueden estar asociados con el riesgo de deterioro en el neurodesarrollo. En un meta-análisis de 8 estudios que incluyeron a 21,419 pacientes pediátricos se encontró que el deterioro de las habilidades de

comunicación fue el único dominio del desarrollo con un riesgo significativamente mayor de ocurrencia durante la pandemia de COVID-19.²⁷

Los efectos de la pandemia en el desarrollo infantil son multifactoriales resultando en un atraso en el cumplimiento de los hitos del desarrollo, desde el inicio de la pandemia se ha observado que los lactantes presentan un retraso en el lenguaje ya que las medidas de aislamiento provocaron que hubiera una baja exposición a interacciones sociales ya que los niños y las niñas permanecieron un mayor tiempo en casa sin acudir a centros de cuidado o escuelas y al no convivir con personas fuera de su núcleo familiar y personas de su misma edad tuvieron una menor estimulación teniendo como consecuencia un retraso en la adquisición de habilidades motoras y en las habilidades de la comunicación y el inicio del lenguaje.²⁸

En un meta-análisis de los síntomas del COVID prolongado o persistente se encontró más de 40 manifestaciones clínicas a largo plazo asociadas con COVID-19 en niños y adolescentes. Los síntomas más comunes fueron los síntomas del estado de ánimo, trastornos del sueño, cefalea, síntomas respiratorios, síntomas cognitivos como menor concentración, confusión y pérdida de memoria y alteración del olfato.²⁹

Algunos de los síntomas del COVID-19 largo pueden ser el resultado de la propia infección, de las funciones inmunológicas alteradas o de otros factores biológicos. Particularmente en la población pediátrica, el estrés y los periodos de aislamiento social también deben considerarse para el análisis de las alteraciones del neurodesarrollo. Estas variables se están evaluando y se requiere también de metodologías estandarizadas para la evaluación de estos criterios. Asimismo, los estudios de neuroimagen, neuropatología y otros podrían ayudar a la evaluación de los daños neurológicos en esta población.

CONCLUSIONES

A medida en que la enfermedad de COVID-19 se transforma en una infección endémica, posiblemente estacional, los profesionales de la salud que se concentran en el desarrollo neurológico de la población pediátrica requerirán de una vigilancia a largo plazo para la detección de síntomas sutiles y diversos para estar preparados para otorgar una manejo y tratamientos adecuados en esta población.

Este estudio proporcionó una visión detallada de los pacientes con COVID-19 y su asociación con síntomas neurológicos, así como un primer acercamiento para analizar el impacto en el neurodesarrollo. Se encontraron diferencias en la distribución por sexo y edad, con un predominio de mujeres en el grupo de COVID-19 leve/moderado y de hombres en el grupo de grave/crítico. Además, se identificó una amplia gama de síntomas neurológicos, tanto en formas leves como graves de la enfermedad.

Es importante tener en cuenta que este estudio tiene limitaciones, como el tamaño muestral reducido y la falta de un grupo de control adecuado. Además, la evaluación del neurodesarrollo se realizó en un subconjunto de pacientes, lo que puede limitar la generalización de los resultados. Por lo tanto, se requiere una investigación adicional con muestras más grandes y grupos de control adecuados para confirmar y ampliar estos hallazgos.

En conclusión, este estudio proporciona evidencia adicional sobre la asociación entre COVID-19 y síntomas neurológicos, así como su impacto en el neurodesarrollo. Los resultados resaltan la importancia de una evaluación y seguimiento exhaustivos de los pacientes con COVID-19, especialmente aquellos con formas graves de la enfermedad y antecedentes de retraso del neurodesarrollo. Estos hallazgos pueden tener implicaciones clínicas significativas en términos de la identificación temprana y la intervención en pacientes en riesgo de problemas neurológicos y de neurodesarrollo asociados con COVID-19.

CRONOGRAMA

Fechas	Actividad
Junio 2021 - Mayo 2022	Revisión bibliográfica
Junio 2022 - Agosto 2022	Creación de base de datos
Agosto 2022 - Diciembre 2022	Aplicación de evaluaciones del neurodesarrollo
	Recolección de datos
Enero 2023 - Febrero 2023	Análisis estadístico
Marzo 2023 - Abril 2023	Correcciones
Mayo 2023	Resultados y conclusiones

BIBLIOGRAFÍA

1. McQuaid, C., Brady, M., & Deane, R. (2021). SARS-CoV-2: is there neuroinvasion?. *Fluids and Barriers of the CNS*, 18(1), 1-21.
2. Esposito, S., & Principi, N. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2. *Pediatric Drugs*, 23(2), 119-129.
3. Principi, N., & Esposito, S. (2021). Are we sure that the neurological impact of COVID 19 in childhood has not been underestimated?. *Italian Journal of Pediatrics*, 47(1), 1-4.
4. Villa-Guillén, M., Garduño-Espinosa, J., Herrera-Segura, M. G., Moreno-Espinoza, S., Rosa-Zamboni, D. D. L., López-Martínez, B., ... & Nieto-Zermeño, J. (2021). Restructuring of a pediatric hospital in the face of the COVID-19 pandemic. *Boletín Medico Del Hospital Infantil De Mexico*, 78(1), 3-9.
5. Márquez-gonzález H, López-martínez B, Parra-ortega I. Analysis of the Behaviour of Immunoglobulin G Antibodies in Children and Adults Convalescing From Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 Infection. 2021;9(August):1-6. doi:10.3389/fped.2021.671831
6. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. *Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO*. Mexico City; 2021. Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.10.17.pdf.
7. 29 Informe Epidemiológico de la Situación de Covid-19. Dirección de Información Epidemiológica 16 de agosto de 2021. *DE COVID-19*.; 2021.
8. González-García, N., Castilla-Peón, M. F., Solórzano Santos, F., Jiménez-Juárez, R. N., Martínez Bustamante, M. E., Minero Hibert, M. A., & Garduño-Espinosa, J. (2021). Covid-19 incidence and mortality by age strata and comorbidities in Mexico city: a focus in the pediatric population. *Frontiers in Public Health*, 1298
9. Fernández-Camargo, D. A., & Morales-Buenrostro, L. E. (2020). Biología del SARS-CoV-2. *Revista Mexicana de Trasplantes*, 9(S2), 139-148.
10. Viner, R. M., & Whittaker, E. (2020). Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 395(10239), 1741-1743.

11. Panda, P. K., Sharawat, I. K., Panda, P., Natarajan, V., Bhakat, R., & Dawman, L. (2021). Neurological complications of SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Journal of tropical pediatrics*, 67(3), fmaa070.
12. Siracusa, L., Cascio, A., Giordano, S., Medaglia, A. A., Restivo, G. A., Pirrone, I., ... & Colomba, C. (2021). Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Italian Journal of Pediatrics*, 47(1), 1-14.
13. Nazari, S., Azari Jafari, A., Mirmoeeni, S., Sadeghian, S., Heidari, M. E., Sadeghian, S., ... & Dalvand, S. (2021). Central nervous system manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior*, 11(5), e02025.
14. Singer, T. G., Evankovich, K. D., Fisher, K., Demmler-Harrison, G. J., & Risen, S. R. (2021). Coronavirus infections in the nervous system of children: a scoping review making the case for long-term neurodevelopmental surveillance. *Pediatric Neurology*, 117, 47-63.
15. Thakur, K. T., Miller, E. H., Glendinning, M. D., Al-Dalahmah, O., Banu, M. A., Boehme, A. K., ... & Canoll, P. (2021). COVID-19 neuropathology at columbia university irving medical center/New York presbyterian hospital. *Brain*, 144(9), 2696-2708.
16. Romo-Pardo, B., Liendo-Vallejos, S., Vargas-López, G., Rizzoli-Córdoba, A., & Buenrostro-Márquez, G. (2012). Pruebas de tamizaje de neurodesarrollo global para niños menores de 5 años de edad validadas en Estados Unidos y Latinoamérica: revisión sistemática y análisis comparativo. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 69(6), 450-462.
17. Orcajo-Castelán, R., Sidonio-Aguayo, B., Alcacio-Mendoza, J. A., & López-Díaz, G. L. (2015). Análisis comparativo de pruebas de tamiz para la detección de problemas en el desarrollo diseñadas y validadas en México. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 72(6), 364-375.
18. Bauer, L., Laksono, B. M., de Vrij, F. M., Kushner, S. A., Harschnitz, O., & van Riel, D. (2022). The neuroinvasiveness, neurotropism, and neurovirulence of SARS-CoV-2. *Trends in Neurosciences*.

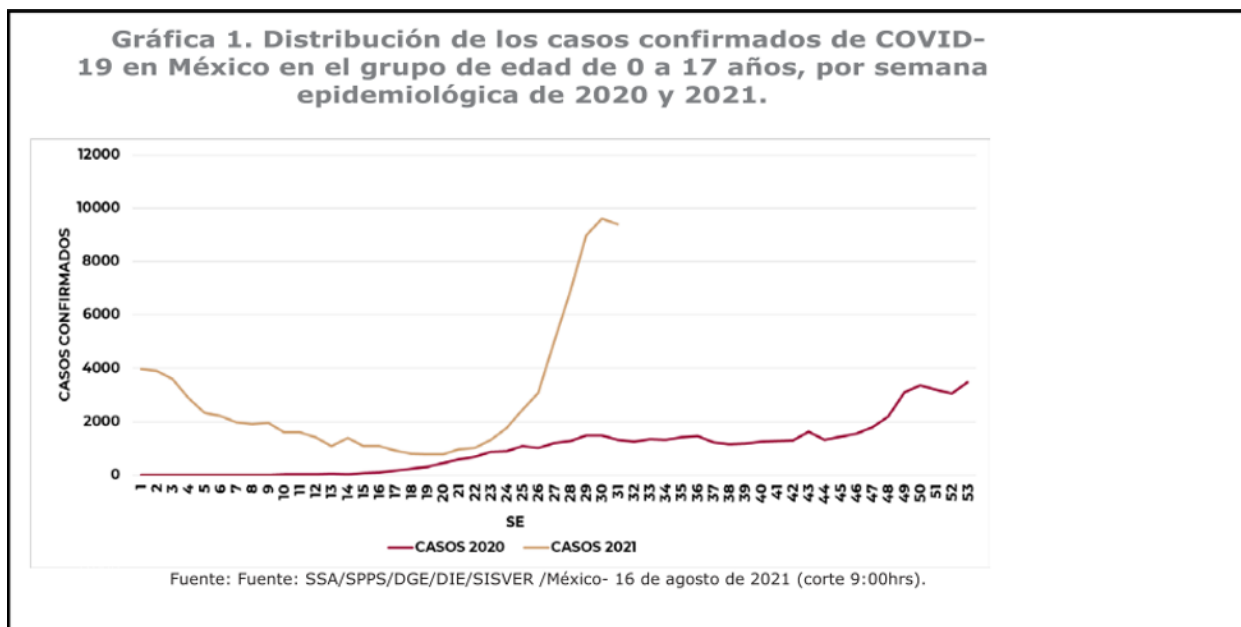
19. García, S., Cuatepotzo-Burgos, F. M., Toledo-Lozano, C. G., Balderrama-Soto, A., Alcaraz-Estrada, S. L., Montiel-López, L., ... & Suarez-Cuenca, J. A. (2021, November). Neurological manifestations and outcomes in a retrospective cohort of mexican inpatients with SARS-CoV-2 pneumonia: Design of a risk profile. In *Healthcare* (Vol. 9, No. 11, p. 1501). MDPI.
20. Priori, A. (2021). NEUROLOGY OF COVID-19.
21. Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 22 April 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/ 2019-nCoV/therapeutics/2022.3)
22. Medina Alva, M. D. P., Kahn, I. C., Muñoz Huerta, P., Leyva Sánchez, J., Moreno Calixto, J., & Vega Sánchez, S. M. (2015). Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años. *Revista Peruana de medicina experimental y salud pública*, 32, 565-573.
23. Elbaum, B., Gattamorta, K. A., & Penfield, R. D. (2010). Evaluation of the Battelle developmental inventory, screening test for use in states' child outcomes measurement systems under the Individuals with Disabilities Education Act. *Journal of Early Intervention*, 32(4), 255-273.
24. Sparrow, S. S., & Cicchetti, D. V. (1989). *The Vineland adaptive behavior scales*. Allyn & Bacon.
25. O'Loughlin L, Toledo NA, Budrie L, Waechter R, Rayner J. A systematic review of severe neurological manifestations in pediatric patients with coexisting SARS-CoV-2 infection. *Neurol Int*. 2021;13:410–27.
26. Mihai CM, Chisnoiu T, Cambrea CS, Frecus CE, et al. (2022) Neurologica manifestations found in children with multisystem inflammatory syndrome. *Experimental and Therapeutic Medicine* 23: 261
27. Hessami K, Norooznezhad AH, Monteiro S, Barrozo ER, Abdolmaleki AS, Arian SE, Zargarzadeh N, Shekerdemian LS, Aagaard KM, Shamsirsaz AA. COVID-19 Pandemic and Infant Neurodevelopmental Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Oct 3;5(10):e2238941. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.38941. PMID: 36306133; PMCID: PMC9617178.

28. Yu X, Xu X. Potential Effects of the COVID-19 Pandemic on the Developing Brain. *Neurosci Bull.* 2023 Feb;39(2):343-347. doi: 10.1007/s12264-022-00942-6. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35978261; PMCID: PMC9385083.
29. Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Ayuzo del Valle, N.C. *et al.* Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep* **12**, 9950 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5>

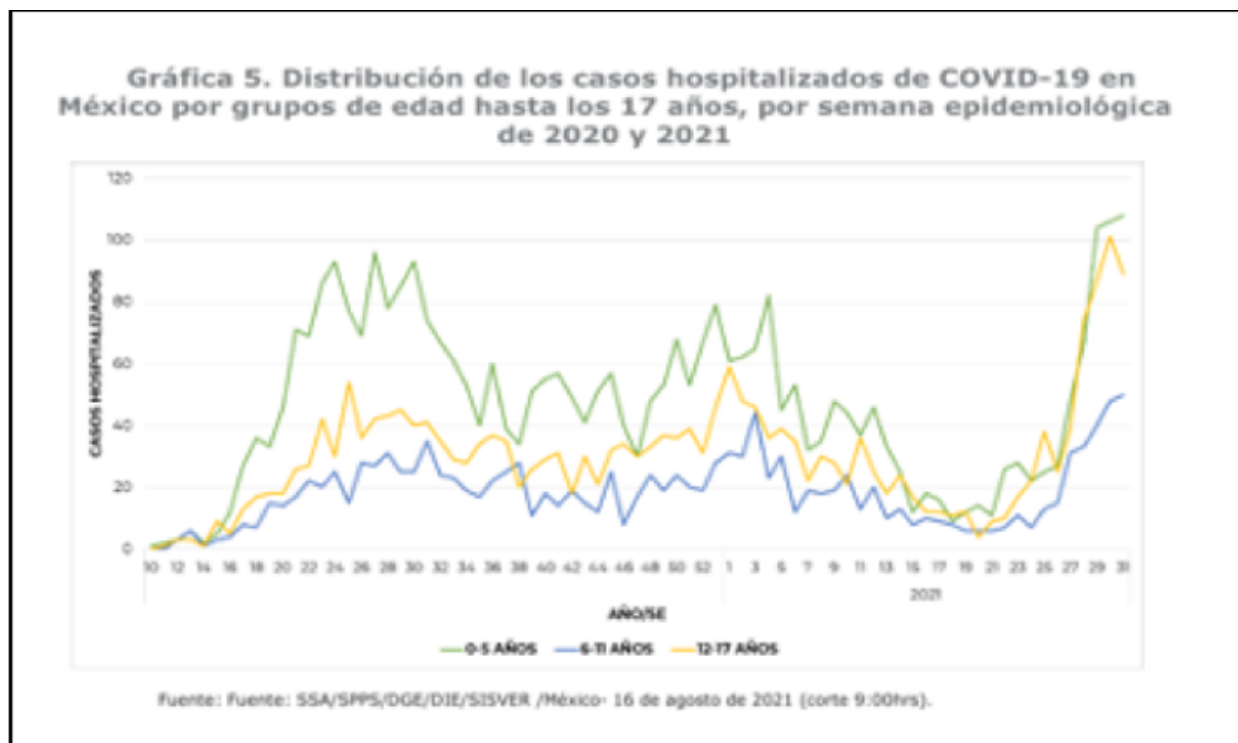
LIMITACIONES

Se encontraron múltiples limitaciones al tratarse fundamentalmente de un estudio observacional en donde al analizar los resultados encontramos asociaciones, sin embargo, no se puede establecer una relación causal. Al incluir también un seguimiento prospectivo de los pacientes existe la posibilidad de no detectar la alteración buscada en el neurodesarrollo en el plazo de la elaboración del estudio. Dentro de los sesgos que pueden presentarse en nuestro estudio existe la pérdida de seguimiento de algunos pacientes, al ser un estudio longitudinal la selección de los pacientes puede verse afectada por la información que se encuentre en el expediente clínico de los pacientes ya que puede haber datos faltantes o erróneos, al ser un seguimiento voluntario la falta de participación de los pacientes reduce la muestra del estudio. Otra limitación se puede presentar al realizar las evaluaciones del neurodesarrollo ya que puede haber diferencias en la aplicación de estas en cada grupo y sesgo de medición por parte del personal médico que aplique dichas pruebas. Si bien, este estudio analizará a la población pediátrica que requirió atención en el Hospital Infantil de México por la enfermedad de COVID-19, es posible que dichos datos no sean representativos de todo el país.

ANEXOS



Gráfica 1. Distribución de los casos confirmados de COVID-19 en México en el grupo de edad de 0 a 17 años, por semana epidemiológica de 2020 y 2021. ⁷



Gráfica 2. Distribución de los casos hospitalizados de COVID-19 en México por grupos de edad hasta los 17 años, por semana epidemiológica de 2020 y 2021. ⁷

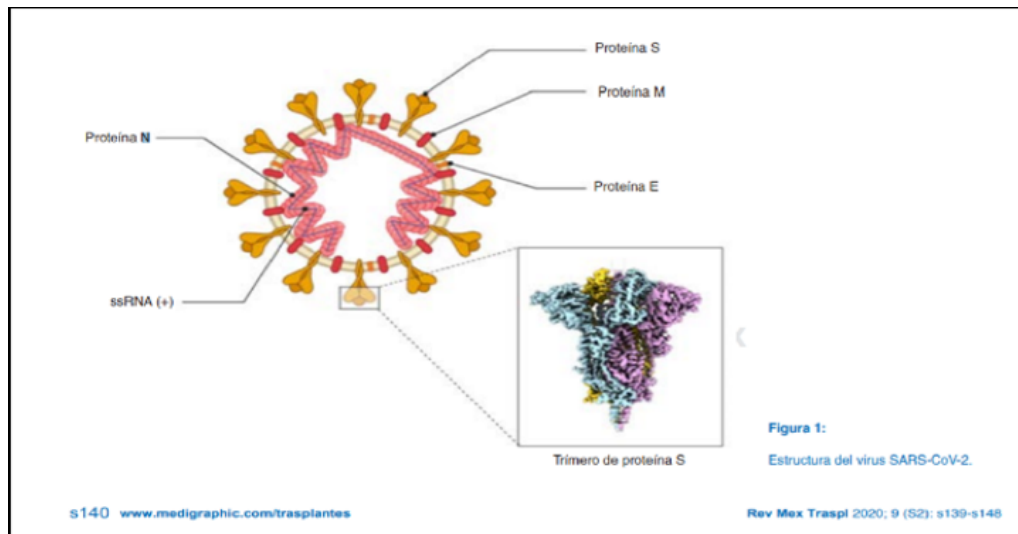


Figura 1. Estructura del virus SARS-CoV-2. 9

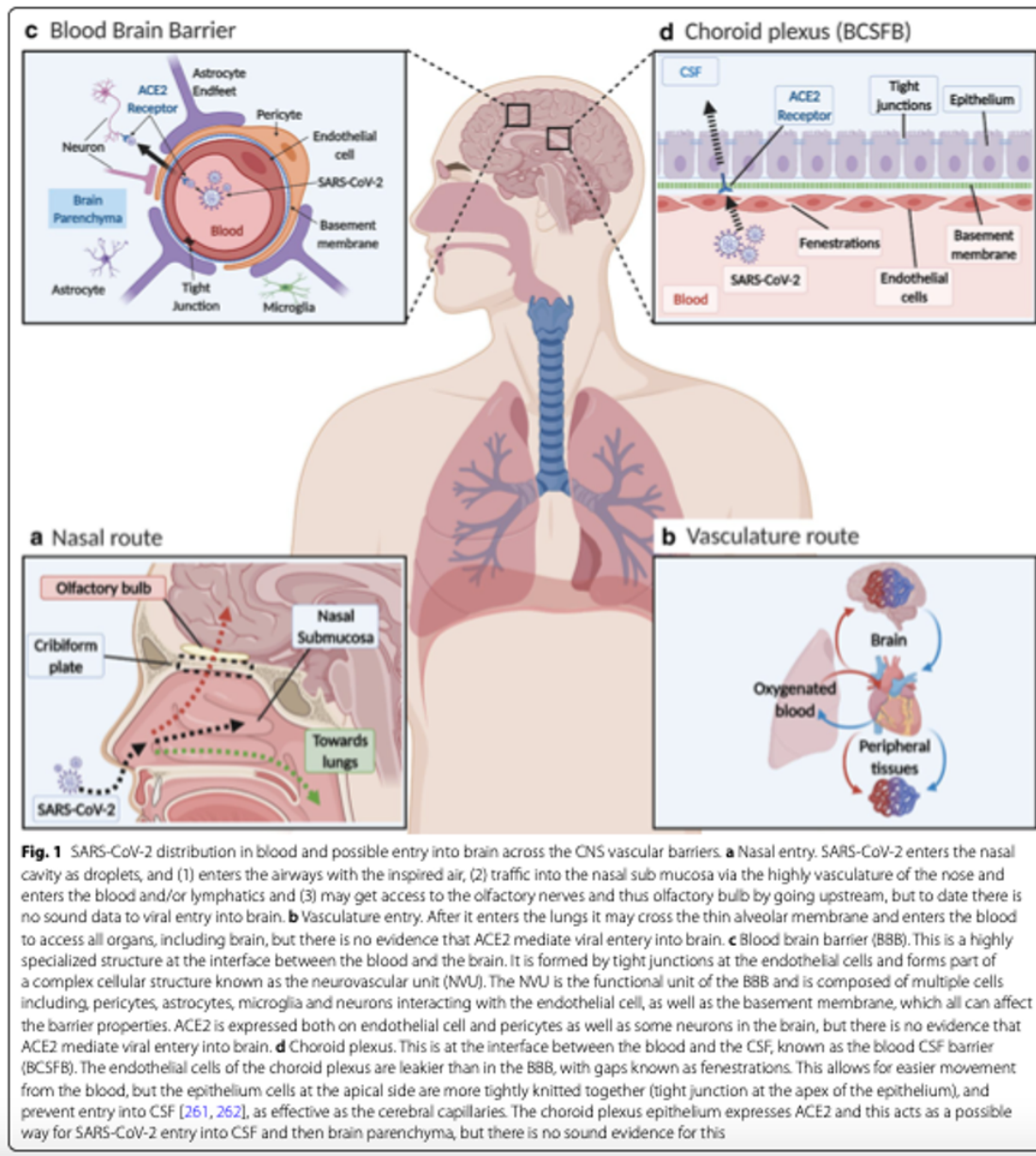


Figura 2. Vías probables de invasión del SARS-CoV-2 al sistema nervioso central. 1

Cuadro 1. Descripción general de las pruebas de tamizaje según la modalidad de administración, rango de edad, tiempo de administración e idiomas disponibles (Continúa en la siguiente página)

<i>Nombre de la prueba País de origen Autores</i>	<i>Modalidad de evaluación</i>	<i>Dominios del desarrollo evaluados</i>	<i>Rango de edad en meses</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Idioma</i>
Ages & Stages Questionnaires 3th ed. (EUA) Squires, et al, 1995 ⁸ Squires, et al, 2009 ⁹	Cuestionario para padres	Comunicación, motricidad gruesa, motricidad fina, resolución de problemas, lenguaje, personal social	4-60	10-15 minutos	Inglés, espa- ñol, francés y coreano
Battelle Developmental Inven- tory (BDI) Screening Test 2nd ed. (EUA) Newborg J, 2005 ¹²	Observación directa del niño y preguntas a los padres	Personal-social, adaptati- vo, motor, comunicación y cognitivo	0-95	10-30 minutos	Inglés y español
Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID) Neurodevelopment Screening Test 3 ^{ra} ed. (EUA) Aylward G, 2010 ¹³	Observación directa del niño	Cognitivo, lenguaje y motor	1-42	15-25 minutos	Inglés
Brigance Early Childhood Screen (EUA) Glascoe F, 2002 ¹⁴	Observación directa del niño y cuestiona- rios para padres	Cognitivo, lenguaje, mo- tor, adaptativo y socioe- mocional	0-35 36-60	10-15 minutos	Inglés y español
CAT/CLAMS Clinical Adapta- tive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (EUA) Capute, et al, 1986 ¹⁵	Evaluación directa del niño	Lenguaje, resolución de problemas y motor	1-36	10-15 minutos	Inglés y español
Child Development Inventory (EUA) Doig, et al, 1999 ¹⁶	Cuestionario para padres	Social, lenguaje, motor, adaptativo, habilidades de lectura y aritmética	15-72	30-50 minutos	Inglés
Denver Development Scree- ning Test (EUA) Glascoe, et al, 1992 ¹⁷	Evaluación directa del niño y preguntas a los padres	Motricidad gruesa, lenguaje, motricidad fina-adaptativa, personal- social	0-72	10-20 minutos	Inglés y español
Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor (EEDP) (Chile) Schapira, 2007 ¹⁸ Bedregal, 2008 ¹⁹ Vericat Ay Orden, 2010 ²⁰	Evaluación directa del niño	Social, lenguaje, coordi- nación y motricidad	0-24	20 minutos	Español
Escala de Desarrollo Integral del Niño (EDIN) (Costa Rica) Schapira, 2007 ¹⁸ Vericat Orden, 2010 ²⁰	Evaluación directa del niño	Motricidad fina, motricidad gruesa, reflejos, socio- emocional y cognitiva	0-72	NR	Español
Neurodesarrollo Pediátrico (NPED) (Cuba) Guadarrama-Celaya, et al, 2011 ²¹	Evaluación directa del niño	Lenguaje/comunicación, psicomotor y maduración sensorial (audición/visión)	1-60	15 minutos	Español
PEDS Parents Evaluation of Developmental Status (EUA) Glascoe, 1998	Cuestionario para padres que pregunta sobre preocupaciones	Desarrollo global/cogni- tiva, lenguaje expresivo, lenguaje receptivo, con- ducta, socio-emocional, escolaridad, autoayuda, motor fino y grueso y otros (preocupaciones sensoriales/médicas)	0-96	2-5 minutos	Inglés y español
PRUNAPE (Argentina) Pascucci, et al, 2002 ²² ; 2006 ²³	Evaluación directa del niño y algunas pre- guntas a los padres	Motricidad fina, motricidad gruesa, personal social y lenguaje	0-60	10-15 minutos	Español
Test de desarrollo Psicomotor TEPSI (Chile) Haeussler, Marchant, 1980	Evaluación directa del niño	Coordinación, motricidad y lenguaje	24-60	15-20 minutos	Español

Tabla 1. Análisis comparativo de diferentes pruebas de tamizaje para alteraciones en el neurodesarrollo. 16

Tabla 5 Consenso de resultados de la aplicación de la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo QUADAS-2							
Estudio	Riesgo de sesgo				Preocupaciones sobre aplicabilidad		
	Selección de pacientes	Prueba índice	Estándar de referencia	Diagrama de flujo y secuencia del estudio	Selección de pacientes	Prueba índice	Estándar de referencia
VANEDELA ²³							
EDI ¹⁶							
PTNI ²¹							
CVDL ²⁰							
INDIPCD-R ¹⁵							

Bajo Riesgo Alto Riesgo Riesgo poco claro
 VANEDELA: Valoración Neuroconductual del Desarrollo del Lactante; EDI: Evaluación del Desarrollo Infantil; PTNI: Prueba de Tamiz del Neurodesarrollo Infantil; CVDL: Cartillas de Vigilancia para identificar alteraciones en el Desarrollo del Lactante; INDIPCD-R: Indicadores de riesgo del Perfil de Conductas de Desarrollo Revisado.

Tabla 2. Consenso de resultados de la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo QUADS-2 del estudio realizado por Orcajo-Castelán et cols.¹⁷

Gravedad de la enfermedad de COVID-19			
Leve	Moderado	Grave	Crítico
Ausencia de signos de gravedad o enfermedad crítica	Paciente con signos clínicos de neumonía, pero sin signos de neumonía grave	SatO2 al aire ambiente < 90%	Que requieran de manejo de soporte vital como ventilación mecánica invasiva y no invasiva o tratamiento vaspresor.
Pacientes sintomáticos que se ajustan a la definición de caso de COVID-19 pero no presentan neumonía vírica ni hipoxia	SpO2 ≥ 90% con aire ambiente	Datos de neumonía	SDRA
	Diagnóstico de neumonía por imagen (radiografía, TAC o ecografía de tórax)	Signos de dificultad respiratoria grave (tiraje intercostal, quejido, cianosis central, inhabilidad para la alimentación, letárgica, convulsiones o alteración del estado de consciencia.)	Sepsis
			Choque séptico

Tabla 3. Clasificación de gravedad de la enfermedad de COVID-19. Modificado de Therapeutics and COVID-19: Living guideline (WHO)²¹

Escala de madurez social de Vineland	
Muy superior	130 o más
Superior	120 a 129
Normal alto	110 a 119
Normal promedio	90 a 109
Normal inferior	80 a 89
Fronterizo	70 a 79
Retardo social leve	52 a 69
Retardo social moderado	36 a 51
Retardo social severo	21 a 35
Retardo social profundo	0 a 20

Tabla 4. Puntajes diagnósticos de la escala de madurez social de Vineland ²⁴

Battelle Developmental Inventory, 2nd Edition, Screening Test	
Resultado	Si el resultado es “Refer” en uno o más dominios se recomienda realizar el BDI-2 completo.
Puntaje	Igual o menor al valor en -2.0: desempeño en el 2% inferior de compañeros en su rango de edad
	Igual o menor al valor en -1.5: desempeño en el 7% inferior de compañeros en su rango de edad
	Igual o menor al valor en -1.0: desempeño en el 16% inferior de compañeros en su rango de edad

Tabla 5. Interpretación de los resultados en el Battelle Developmental Inventory, 2nd Edition Screening Test ²³